

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-294619**

(43)Date of publication of application : **22.12.1987**

(51)Int.Cl.

A61K 31/70

C07H 3/10

C07H 7/04

(21)Application number : **61-138135**

(71)Applicant : **IDEMITSU KOSAN CO LTD**

(22)Date of filing : **16.06.1986**

(72)Inventor : **SUZUKI GENSHI**

TSUZUKI MORIYUKI

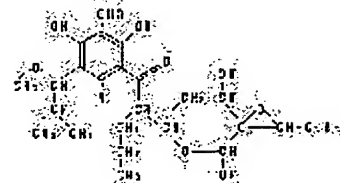
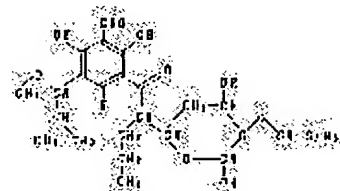
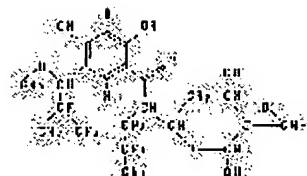
(54) ANTITRICHOPHYTIAL AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: An antitrichophytial agent useful for treating skin diseases such as athlete's foot, etc., free from side effects, containing antibiotic substance SI-4228, antibiotic substance SI-4228B, etc., produced by a bacterium belonging to the genus *Streptomyces*, as an active ingredient.

CONSTITUTION: An antitrichophytial agent containing an antibiotic shown by formula I (R is ethyl or propyl; X is aldehyde or -CH=NQ; Q is OH, amino or substituted amino) as an active ingredient. In the antibiotic, a compound shown by formula II is antibiotic substance SI-4228, antibiotic substance SI-4228B, which are produced by a bacterium belonging to the genus

Streptomyces and have been used as an agricultural and horticultural fungicide. However, the antibiotics and derivatives obtained by changing the aldehyde group have improved antitrichophytial action, are useful as a drug for skin diseases such as athlete's foot, etc., and yet have no side effects.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-294619

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/70
C 07 H 3/10
7/04

識別記号

ADZ

庁内整理番号

7252-4C
7138-4C
7138-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)12月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 抗白癬菌剤

⑯ 特 願 昭61-138135

⑰ 出 願 昭61(1986)6月16日

⑱ 発 明 者 鈴 木 源 士 千葉県君津郡袖ヶ浦町上泉1660番地
⑲ 発 明 者 都 築 司 幸 東京都世田谷区船橋3丁目21番8号
⑳ 出 願 人 出光興産株式会社 東京都千代田区丸の内3丁目1番1号
㉑ 代 理 人 弁理士 久保田 藤郎

明 細 書

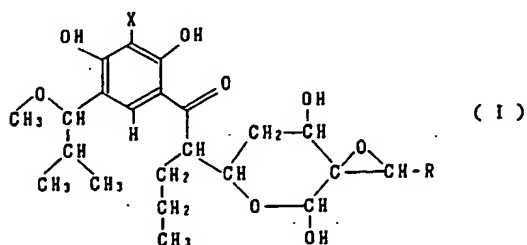
許 請 求 の 範 囲 第 1 項 記 載 の 抗 白 癬 菌 剤 .

1 . 発 明 の 名 称

抗 白 癬 菌 剤

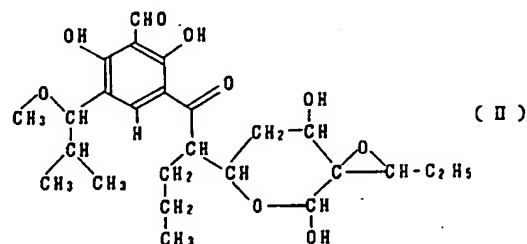
2 . 特 許 請 求 の 範 囲

(1) 式 (I) で示される抗生物質を有効成分として含有する抗白癬菌剤 .

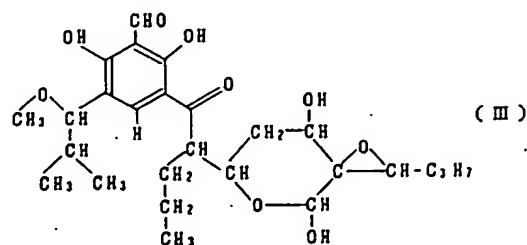


(ここで、Rはエチル基またはプロピル基を表わし、Xはアルデヒド基または $-\text{CH}=\text{N}-\text{Q}$ を表わし、Qは水酸基、アミノ基または置換アミノ基を表わす。)

(2) 抗生物質が式 (II) で示されるものである特



(3) 抗生物質が式 (III) で示されるものである特許請求の範囲第1項記載の抗白癬菌剤 .



3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は式(Ⅰ)で示される抗生物質を有効成分として含有する抗白癬菌剤に関する。

〔従来の技術とその問題点〕

白癬菌は皮膚疾患の1種である水虫の原因となる微生物であり、水虫治療のために従来から種々の抗白癬菌剤が開発されているが、効果が不十分であったり、副作用を伴うものがあり、未だ満足しうるものが見出されていない。

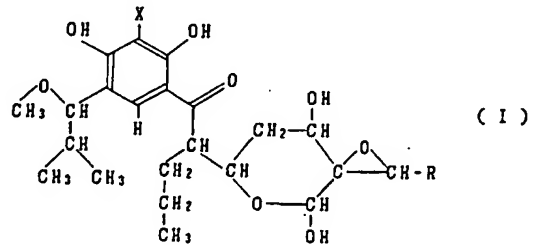
〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは先に、抗生物質 SI-4228物質、同 SI-4228B 物質を開発した。これら物質はストレプトミセス属に属する微生物が産生するものであり、農薬園芸用殺菌剤、特に炭疽病、紋枯病、イモチ病、灰色カビ病等に有効な農薬園芸用殺菌剤として利用されるものである。本物質の詳細は特開昭58-116886号公報に開示されている。

本発明者らは、この抗生物質 SI-4228 物質、同 SI-4228B 物質について各種の生理学的実験を重

ねたところ、これら物質は皮膚疾患の1種である水虫の原因菌として知られる白癬菌に対して抗菌作用を有することを見出した。さらに、これら物質から誘導される物質も同様の作用を有していることを見出した。本発明はこのような知見に基いて完成されたものである。

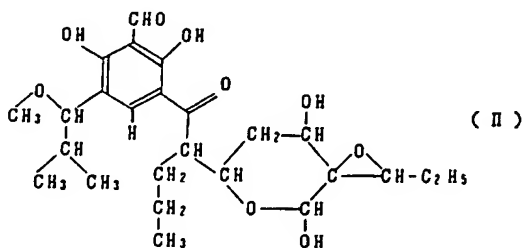
すなわち本発明は、下記の式(Ⅰ)で示される抗生物質を有効成分として含有する抗白癬菌剤に関する。



(ここで、Rはエチル基またはプロピル基を表わし、Xはアルデヒド基または $-\text{CH}=\text{N}-\text{Q}$ を表わし、Qは水酸基、アミノ基または置換アミノ基を

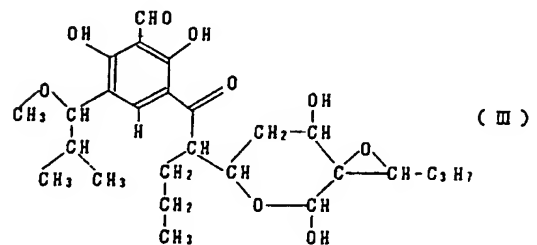
表わす。)

上記式(Ⅰ)において、Rがエチル基であり、Xがアルデヒド基である抗生物質 SI-4228 物質、すなわち次式(Ⅱ)の化合物名は



2-エチル-4,8-ジヒドロキシ-6-[1-[2,4-ジヒドロキシ-3-ホルミル-5-(1-メトキシ-2-メチルプロピル)ベンゾイル]-ブチル]1,5-ジオキサスピロ[2,5]オクタンである。

また、前記式(Ⅰ)において、Rがプロピル基であり、Xがアルデヒド基である抗生物質 SI-4228B 物質、すなわち次式(Ⅲ)の化合物名は

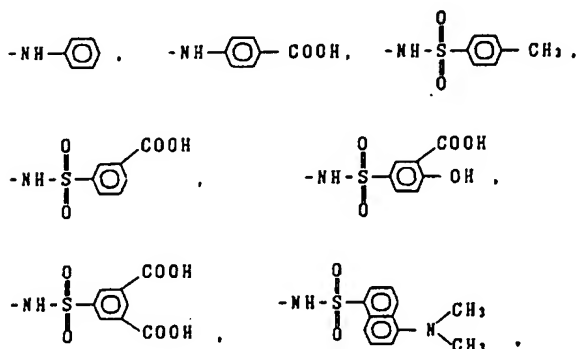


2-プロピル-4,8-ジヒドロキシ-6-[1-[2,4-ジヒドロキシ-3-ホルミル-5-(1-メトキシ-2-メチルプロピル)ベンゾイル]-ブチル]1,5-ジオキサスピロ[2,5]オクタンである。

これら抗生物質は、ストレプトミセス属に属する微生物、たとえばストレプトミセス・エスピー SI-4228 株 (FERM P-6198) を培養し、培養物から該抗生物質を採取することによって得ることができる。これら抗生物質の製法、理化学的性質等は特開昭58-116886号公報、同59-82087号公報に記載されている。

次に、前記式(I)においてXがアルデヒド基以外の化合物は上記式(II)または(III)の化合物を、アルデヒド基と反応しうる他の化合物と反応させることによって得ることができる。このような化合物として、たとえばヒドロキシルアミン、ヒドラジン、ヒドラジン誘導体、セミカルバジドなどを挙げることができる。

前記式(I)において、Qは水酸基、アミノ基または置換アミノ基を表わすが、置換アミノ基としては以下のものがある。



本発明に係る抗生物質4228物質、4228B物質ならびにこれらのアルデヒド基を変換させた誘導体は優れた抗白癬菌作用を有しており、水虫などの皮膚疾患に対する医薬として有用である。しかも、これら抗生物質は副作用がない。

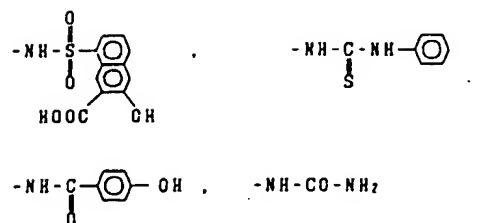
[実施例]

次に、本発明を実施例等により説明する。

製造例1

pH 6.8に調整したグルコース4%、ポリペプトン0.1%、酵母エキス0.5%、NaCl 0.08%、 K_2HPO_4 0.18%、コーン・スティープ・リカー0.6%を含む培地30ℓを容量80ℓのジャーフェーマンターに注入し滅菌後、マイヤーフラスコで培養した種培養液(ストレプトミセス・エスピー SI-4228, FERMP-6198) 200mlを接種した。接種後、32℃で毎分30ℓの無菌空気を通気し、800rpmで96時間攪拌培養を行なった。

培養後、除菌した母液をイオン交換樹脂アンバーライトXAD-2 8ℓを充填した径100mm、長さ1mのカラムに通し、有効成分を吸着せしめた。



これらの誘導体を製造する場合、水あるいは有機溶媒にSI-4228物質またはSI-4228B物質を溶解せしめ、上記ヒドラジンまたはその誘導体を添加し、常温あるいは加熱条件下で攪拌することによって容易に製造することができる。

本発明の抗白癬菌剤は、上記した化合物または製薬上許容される酸付加塩を有効成分とし、適当な賦形剤などを配合して水剤、軟剤等の剤型に製剤して用いる。

製剤中における上記有効成分の濃度は0.01~50重量%の範囲とし、好ましくは0.1~10重量%の範囲で用いられる。

[発明の効果]

その後、吸着した有効成分をアセトン20ℓを流して溶出せしめた。溶出液を50℃で減圧濃縮し72gの固型物を得た。固型物にクロロホルムを加えて溶解する画分を集め、40℃で濃縮乾固し、82gの固型物を得た。

一方、セファデックスLH-20をクロロホルムに分散し、径40mm、長さ1.5mのガラスカラムに充填した。このカラム上端に少量のクロロホルムに溶解せしめた固型物をのせ、クロロホルムを展開液としてフラクションコレクターでSI-4228物質を含む画分を集めた。この画分を濃縮し、同一条件でセファデックスLH-20による精製をさらに1回繰り返してSI-4228物質含有画分を集めた。この画分を濃縮、乾固し、次いで少量のアセトンを加えて溶解せしめ、さらにn-ヘキサンを加えて室内で2日間放置して220mgの針状結晶を得た。

製造例2

pH 6.8に調整したグルコース3%、ポリペプトン0.2%、フルトエキストラクト0.3%、NaCl

0.08%および KH_2PO_4 0.12%を含む培地30ℓを容量60ℓのジャーファーメンターに注入し、滅菌後、マイヤーフラスコで培養した種培養液(ストレプトミセス・エスビーSI4228株、FERM P-8198)200mlを接種した。

接種後、毎分30ℓの無菌空気を通気し、800rpmで攪拌しながら32℃で98時間培養した。培養物を連続遠心機(5000G)で処理して菌体と上清を分離したのち、上清に20ℓの酢酸エチルを加えて1時間攪拌し、酢酸エチル層を集めた。

一方、遠心分離により集めた菌体には10ℓのアセトンを加え、100rpmで10時間攪拌したのちブフナーロートを用いて濾過し、アセトン層を集めた。その後、酢酸エチル層とアセトン層を混合し、40℃で減圧濃縮、乾固した。濃縮物にn-ヘキサン2ℓを加え、1時間攪拌後静置した。n-ヘキサン層を除去し沈殿物を集めたのち、この沈殿物にベンゼン1ℓを加えた。次いで、沈殿物を濾過して除き、溶液を40℃で減圧濃縮、乾固して4132mgの濃縮物を得た。

セファデックスLH-20をクロロホルムに分散せしめた後、径70mmのガラスカラムに高さ80cm充填した。次いで、前記濃縮物を14mlのクロロホルムに溶解し、カラムの上端にのせクロロホルムで展開した。溶出液をフラクションコレクターで20mlずつ分取し、フラクション69~116を集めて濃縮乾固した。

次に、セファデックスLH-20をクロロホルムに分散せしめた後、径38mmのガラスカラムに高さ100cm充填した。次いで、前記濃縮物を10mlのクロロホルムに溶解し、カラムの上端にのせクロロホルムで展開した。溶出液をフラクションコレクターで10mlずつ分取し、フラクション141~192を集めて濃縮乾固した。次に、シリカゲル(メルク社製)にベンゼンを加え、径24mmのカラムに高さ15cm充填し、濃縮物を5mlのベンゼンに溶解してカラムの上端にのせ、吸着せしめた。

しかる後に、ベンゼン:アセトン(12:1)混合物で展開し、溶出液をフラクションコレクターで10mlずつ分取し、フラクション98~242を集

めた。この画分を減圧濃縮して白色粉末状のSI-4228B物質283mgを得た。

実施例1~3

製造例1で得た抗生物質SI-4228 10部、デタージェント80(ライオン社製)0.9部、ソルボール800A(東邦化学工業社製)1.8部、ジークライト(ジークライト工業社製)87.3部を混合粉碎した。得られた粉末を殺菌した溶解状態のサブロー寒天培地に種々の濃度になるように加えて均一分散したのち、シャーレに分注し、放冷固化せしめた。

一方、予め抗生物質SI-4228無添加のサブロー寒天培地に第1表に示す白黴菌を接種し、6日間培養した。白黴菌が培養された寒天を直径5mmの殺菌したコルクボーラーで寒天ごと打ち抜き、上記の各濃度に調整した抗生物質SI-4228を含む寒天培地の中心に置き、抗生物質SI-4228の白黴菌に対する最少発育阻止濃度を調べた。結果を第1表に示す。

第 1 表

実施例	供 試 菌	最少発育 阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1	トリコフィトン・インター ディギタイル (<i>Trichophyton</i> <i>interdigitale</i>) IFO 5466株	25
2	トリコフィトン・ギブセウム ・アステロイデス (<i>T. gypseum asteroides</i>) IFO 5809株	50
3	トリコフィトン・ルブラム (<i>T. rubrum</i>) IFO 5467株	25

実施例4~6

製造例1で得た抗生物質SI-4228 50mgを2.5mlのエタノールに溶解した。一方、サリチルスルホニルヒドラジド50mgを2.5mlのエタノールに溶解せしめ、先の抗生物質SI-4228のエタノール溶液と混合し、30℃で24時間放置したところ結晶が析出した。この結晶を5mlのメタノールで洗浄し、82mgの結晶を得た。

この結晶について実施例1~3と同様の方法で

試験した。結果を第2表に示す。

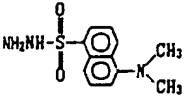
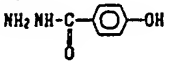
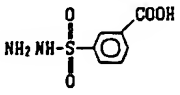
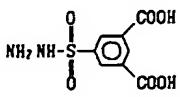
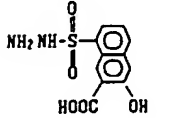
第 2 表

実施例	供 試 菌	最少発育 阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
4	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5488株	50
5	トリコフィトン・ギブセウム ・アステロイデス IFO 5809株	100
6	トリコフィトン・ルプラム IFO 5467株	100

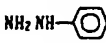
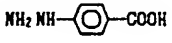
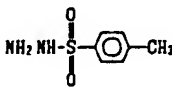
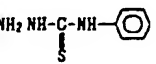
実施例7~16

製造例1で得た抗生物質 SI-4228 50mgを 2.5 mlのエタノールに溶解した。次いで、第3表に示す各種のヒドラジン化合物を抗生物質 SI-4228 に対して1.5倍モルとなるように加えて室温下で1時間攪拌した。その後、24時間放置して生成したヒドラゾンの結晶を集め、実施例1と同様にしてこれら化合物について試験を行なった。結果を第3表に示す。

第 3 表 (続き)

	ヒドラジンの種類	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5488 株 に対する最少発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
実施例12		50
" 13		50
" 14		50
" 15		50
" 16		50

第 3 表

	ヒドラジンの種類	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5488 株 に対する最少発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
実施例7	NH_2NH_2	50
" 8		50
" 9		50
" 10		50
" 11		50

実施例17~19

製造例2で得た抗生物質 SI-4228B 10部、デタージェント60(ライオン社製)0.9部、ソルポール 800A(東邦化学工業社製)1.8部、トリポリリン酸ソーダ 20部、ジークライト(ジークライト工業社製)87.3部を混合、粉碎した。

この粉末を種々の濃度になるように殺菌した溶液状態のサブロー寒天培地に加えて均一分散したのち、シャーレに分注し、放冷固化せしめた。

一方、予め抗生物質 SI-4228B 無添加のサブロー寒天培地に第4表に示す白黴菌を接種し、6日間培養した。この白黴菌の培養された寒天を、円径5mmの殺菌したコルクボーラーで寒天ごと打ち抜き、上記の各濃度の抗生物質 SI-4228B を含む寒天培地の中心に置き、抗生物質 SI-4228B の白黴菌に対する最少発育阻止濃度を調べた。結果を第4表に示す。

第 4 表

実施例	供 試 剤	最少発育 阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
17	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5468株	100
18	トリコフィトン・ギブセウム ・アステロイデス IFO 5809株	200
19	トリコフィトン・ルブラム IFO 5487株	100

実施例20~30

製造例2と同様の方法で得た抗生物質 SI-4288

B 20mgを1mlのエタノールに溶解せしめた。

一方、第5表に示す各種ヒドラジンを経抗生物質
SI-4288B(分子量494)に対し1.5倍モルにな
るように加えて1時間攪拌し、その後24時間放置
して生成したヒドラゾンの結晶を集め、実施例17
~19と同様の方法で試験した。結果を第5表に示
す。

第 5 表

	ヒドラジンの種類	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5468 株 に対する最少発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
実施例20	NH_2NH_2	100
" 21	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	100
" 22	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	50
" 23	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	50
" 24	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	100
" 25	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$	100

第 5 表 (続き)

	ヒドラジンの種類	トリコフィトン・インター ディギテイル IFO 5468 株 に対する最少発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
実施例26	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	50
" 27	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_2$	50
" 28	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})(\text{OH})$	50
" 29	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})_3$	50
" 30	$\text{NH}_2\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_2(\text{COOH})(\text{OH})$	100